

⑫ 公開特許公報(A)

平2-180814

⑤Int. Cl.⁵A 61 K 9/20
9/16
9/46

識別記号

E
A

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C
7624-4C※

⑬公開 平成2年(1990)7月13日

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全5頁)

⑭発明の名称 顆粒化組成物及びその方法

⑰特 願 平1-285148

⑱出 願 平1(1989)11月2日

優先権主張 ⑲1988年11月3日⑳米国(US)㉑266649

⑳発 明 者 トマス・エイ・アレクササンダー アメリカ合衆国インディアナ州46615サウスベンド・ヒルドレス 1722

㉑発 明 者 ローレンス・ジェイ・ダハー アメリカ合衆国インディアナ州46514エルクハート・ホームランドロード 54652

㉒発 明 者 クラレンス・エル・ハンコック アメリカ合衆国ミシガン州49112エドワーズバーグ・ユーエス12イースト 23286

㉓出 願 人 マイルス・インコーポレーテッド アメリカ合衆国インディアナ州46515エルクハート・マートルストリート1127・ビーオーボックス40

㉔代 理 人 弁理士 小田島 平吉
最終頁に続く

明 細 書

1 発明の名称

顆粒化組成物及びその方法

2 特許請求の範囲

1. 水溶液中に硫酸マグネシウム及びヘキサメタリン酸ナトリウムを含有してなる顆粒化組成物。

2. 迅速崩壊性の吸収性錠剤(swallowable tablet)用の成分の顆粒を製造するための、請求項1の顆粒化組成物の利用。

3. 発泡性又は復元性の投薬形態用の成分の顆粒を製造するための、請求項1の顆粒化組成物の利用。

4. a. 炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、アセトアミノフェン、重炭酸ナトリウム又はクエン酸から選ばれた成分を、約4対1重量割合の硫酸マグネシウム・7水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムとを固形分含量40～50重量%で含有してなる水性顆粒化組成物と、均一に湿潤した混合物が形成されるまで

混合し、

b. 該湿潤混合物を約40～100℃の温度で乾燥し、

c. 該乾燥混合物を寸法合わせして、自由流動性乾燥顆粒を製造する

工程からなる、乾燥顆粒混合物の製造方法。

5. 重量割合で約4対1の硫酸マグネシウム水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムで被覆され、該被覆は総固形分の約5～10重量%を含有する、炭酸カルシウム顆粒を含有してなる炭酸カルシウムの有効量の配送のための迅速崩壊性錠剤。

6. 重量割合で約4対1の硫酸マグネシウム水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムで被覆され、該被覆は総固形分の約5～10重量%を含有する、水酸化マグネシウム顆粒を含有してなる水酸化マグネシウムの顆粒。

7. 請求項6の顆粒として配合された水酸化マグネシウムの有効量を少なくとも含有するビタミン錠剤。

3 発明の詳細な説明

発明の要約

本発明は、硫酸マグネシウム・7水和物及びヘキサメタリン酸ナトリウムの水溶液を含有してなる顆粒化組成物を包含する。この組成物は、迅速な崩壊又は分散が重要な因子であるあらゆる調整物 (formulation) に含有させる成分の顆粒を製造するために用いることができる。それは圧縮が困難な成分を含有する錠剤のために有用であり、また特に炭酸カルシウムの如き単一・不溶性成分の吸収性錠剤を形成するのに有用である。崩壊時間が著しく低減する。

発明の分野

本発明は、顆粒化組成物並びに、良好な顆粒形成、良好な錠剤形成 (formula)、圧縮性 (compressibility) 及び効率的な水中での調整剤の崩壊を提供する顆粒化の方法に関する。特に、本発明は胃中で吸収できる (swallowable) 錠剤及び発泡する (effervescent) 錠剤の分解時間を低減するために利用できる。

発明の概要

本発明は顆粒化組成物及び顆粒化方法を提供する。

該組成物は、水溶液状態の硫酸マグネシウム及びヘキサメタリン酸ナトリウムを含む。硫酸マグネシウム・7水和物は硫酸マグネシウムの容易に入手しうる形態であり、リン酸塩に対する硫酸塩の割合、及びここでの総量%は、7水和物を基準にして計算された。

該組成物は、下記

a. 重量比で約10:1~約2:1の割合の硫酸マグネシウム・7水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムを、総固形分含量が約10~60重量%で含有する水溶液からなる顆粒化組成物を、顆粒化されるべき成分と混合して均一に湿潤した混合物を製造し、

b. 該湿潤混合物を40~100℃の温度で乾燥し、そして

c. 該乾燥混合物を寸法合わせ (sizing) して、乾燥顆粒用混合物を形成する

発明の背景

錠剤化では常に、製造、包装及び貯蔵の際の応力により破壊や破砕されることがなく耐えうる必要性と、成分が溶解や吸収されて利用されるように崩壊しうることの必要性とのバランスが錠剤に対して要求される。体内を完全に通過するような固い緻密な錠剤を製造することができることは知られている。

この問題の解決は種々のやり方で試みられた。一つの方法は、胃中で吸収可能な (swallowable) 錠剤の崩壊を促進する変性セルロースガムである、FMC Corp., フィラデルフィア, PA から入手可能な、Ac-Di-Sol の如き "超崩壊剤 (super disintegrators) の利用である。

本発明は、顆粒化組成物が有する該問題に対する他の解法を提供し、それは、活性な崩壊を促進し、通常の錠剤製造工程で利用でき、好適な取り扱い特性を有する錠剤を提供する。該組成物は、通常の錠剤化工程では圧縮が困難な成分に関して有利に利用できる。

という工程を含有してなる、顆粒化方法において利用できる。

該顆粒化された成分は、それから所望の発泡性又は吸収性 (swallowable) の、あらゆる錠剤調整物において利用することができ、又は、所望ならば顆粒状で利用することもできる。

発明の好ましい態様の詳細な説明

ここにおいて用いられた該顆粒化組成物は、水溶液と定義される。本発明の組成物は硫酸マグネシウム・7水和物、ヘキサメタリン酸ナトリウム及び水からなる。該組成物は主として、約10~60重量%の総固形分含量の該三成分からなる。少量でのみ最終的調整物に添加されるべき他の成分も該組成物に添加することもできる。

本組成物及び顆粒化方法は、良好な圧縮性と良好な崩壊特性の両方を具備する錠剤用調整物を提供する。硫酸マグネシウムはバインダー (結合剤) として作用し、ヘキサメタリン酸ナトリウムは組成物の結合特性の増大と崩壊時間の改善との両方の作用をすると信じられているが、これに依存し

ているわけではない。硫酸塩・対・ヘキサメタリン酸ナトリウムの割合は、所望する最終的調整物の特性によって、約 10 対 1 ～ 約 2 対 1 (重量基準) の間で変化することができる。炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム又はアセトアミノフェンの如き圧縮に特別の問題点を有する成分に対しては、好ましい割合は約 4 対 1 である。該組成物の総固形分含量は約 10 ～ 60 重量% で変化できる。炭酸カルシウムや水酸化マグネシウムを顆粒化するための該組成物の好ましい固形分含量は、約 40 ～ 50 重量% である。

提示された割合と重量% はすべて、硫酸マグネシウム・7 水和物を基準にして計算される。しかし、上記物質は容易に商業的に入手可能な硫酸マグネシウムの形態であるが、無水硫酸マグネシウムも、使用されるべき割合を計算するための分子量の差に対する計算容易な許容幅を設けるために用いることができる。それ故、ここで用いられるように、硫酸マグネシウム・7 水和物は硫酸マグネシウム又は種々の水和された形態すべてに対し

アセトアミノフェン、重炭酸ナトリウム又はクエン酸から選ばれた成分を、約 4 対 1 重量割合の硫酸マグネシウム・7 水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムとを固形分含量 40 ～ 50 重量% で含有してなる水性顆粒化組成物と、均一に湿潤した混合物が形成されるまで混合し、

b. 該湿潤混合物を 40 ～ 100 °C の温度で乾燥し、

c. 該乾燥混合物を寸法合わせ (sizing) して、自由流動性乾燥顆粒を製造するという工程を含む。

混合は、いかなる好適な混合機中でも達成される。商業的製造のためには、リトルフォードロディジ (Littleford Lodge) 混合機/顆粒機の如き高強度混合機が好ましい。流動床顆粒機やスプレー乾燥機の如き、他の装置も使用することができる。後者の例では該混合物の乾燥は混合と同じ装置で達成でき、寸法合わせ工程は不要とすることもできる。

該混合物は、しかるのち、溶媒として用いられ

て当価である。

該組成物及び方法は、炭酸カルシウム錠剤の如き単一・不溶性成分調整物において、特に有利に用いられる。この顆粒用組成物は、低減された崩壊時間を有する炭酸カルシウム錠剤を与え、また MILES INC、Elkhart、IN から入手可能な BIOCAL (商標) の改善された調整物を提供する。しかし、該組成物は、同様に MILES INC から入手可能な STRESSGARD (商標) の如きビタミン調整物へ添加するための水酸化マグネシウムの如き他の難顆粒化成分の調整のために、又は重炭酸ナトリウム及びクエン酸の如き発泡性調整物において有用な発泡性成分の調整のために用いることもできる。

該組成物及び方法は、錠剤化への利用に限定されず、分散性が增大すると使用が大幅に容易になるところの粉末化飲用調整物 (powdered drink formulation) でも用いることができる。

特別に好適な成分を顆粒化する方法は、下記
a. 炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、

た水、及び、所望の場合は、硫酸マグネシウムの水和水のいくらか或はすべてを追い出すために乾燥される。水和水の約 4 モルを除去するためには、温度 70 °C 以上 100 °C 以下でなければならない。乾燥度が最終製品の要求に適しているかぎり、他の乾燥温度及び時間も使用しうる。乾燥は一般的には、炉中約 90 °C、12 時間以上の時間でトレー上で達成される。該混合物は、流動床乾燥機中で乾燥することもできる。

該乾燥混合物は、しかるのち、好適な粉碎機 (milling machine) を通すことにより寸法合わせされ、自由流動性顆粒が製造される。最終的な乾燥顆粒混合物は、硫酸塩/リン酸塩組成物で被覆された顆粒化成分の粒子を含有してなることが見いだされた。

最終的乾燥顆粒は、所望の錠剤調整物中の成分として使用することができ、通常の製造方法により錠剤を製造するために用いることができる。粉体が好ましい場合は該乾燥顆粒を直接に用いることもできる。

下記実施例は、製造された顆粒調整物を説明するものである。実施例は本発明を説明する助けになるものではあるが、その範囲を限定するものと解釈されるべきでなく、その範囲はクレームのみによって定義される。当業者ならば、顆粒化組成物の成分、顆粒化されるべき成分 (ingredient) 及び顆粒化の条件を、望ましいと思われるように変更、置換及び交換することができるであろう。

実施例

炭酸カルシウムの顆粒

炭酸カルシウムを以下のようにして、本発明の顆粒化組成物で顆粒化する：

1.44 キログラムのヘキサメタリン酸ナトリウム [Vitrifos (商標), スタウファー・ケミカル・コーポレーション (Stauffer Chemical Co.), Westport, CT] を 7.2 キログラムの水に攪拌しながら溶解する。5.76 キログラムの硫酸マグネシウム・7水和物 (Epsom Salt USP, ダウケミカル USA, Midland MI.) を上記溶液に添加し、溶解して、硫酸

した、フィッツパトリック粉砕機 [(Fitzpatrick Comminutor) (モデル D), WJ フィッツパトリック社 (WJ Fitzpatrick Co.), シカゴ, IL.] に通す。炭酸カルシウム錠剤のためには、フィッツパトリックの破砕頭は 2 A スクリーンで約 2500 rpm に設定される。最終の顆粒体における被覆は、総固形分含量の約 5 ~ 10 重量% を含有する。

該顆粒化された材料は、その後吸収性錠剤 (swallowable tablet) を製造するために、通常の錠剤化工程にて用いられる。

水酸化マグネシウムの顆粒化

68.0 キログラムの水酸化マグネシウムを該顆粒化組成物と混合せしめる点を除いて、上記と同様にして水酸化マグネシウムを顆粒化する。この場合も、被覆は最終乾燥顆粒体中総固形分の約 5 ~ 10 重量% を構成する。本発明の組成物を用いて製造された水酸化マグネシウムの顆粒は、ビタミン/ミネラル錠剤を製造するために他の成分と一緒に使用された。

塩対リン酸塩を 4 対 1 の割合で含有し、総固形分含量が約 50% (水和水を含めて計算) の顆粒化組成物を製造する。

1.44 キログラムの該顆粒化組成物を溶液移送タンクに入れる。ロディジ混合機 [Lodge Mixer, モデル FM-130-D, リトルフォード・ブロス・インク (Littleford Bros. Inc.), シンシナチ, オハイオ] に 68.18 キログラムの炭酸カルシウム [Whitton F. (商標), HM ロイヤル, インク (HM Royal, Inc.), トレントン, NJ] を仕込む。混合機を運転しながら、該溶液を該タンクから混合機に移す。該混合機を約 12 分間或は粉体への浸み込みが明白になるまで運転し、そして該湿潤混合物を収集缶に取り出す。該湿潤顆粒体を炉皿 (kiln tray) 上に広げる。該皿を炉中におき、90 °C で 12 時間乾燥する。

該乾燥顆粒体を炉から取り出し、湿分含量を分析する。該乾燥混合物を揺動刃破砕頭 (swinging blade milling head)、前方ナイフを具備

本発明の精神又は範囲を逸脱する事なく、上述した本発明の多くの修正及び変更が可能であることは明白である。

本発明の実施態様としては以下のものが挙げられる。

1. 水溶液中に硫酸マグネシウム及びヘキサメタリン酸ナトリウムを含有してなる顆粒化組成物。
2. 硫酸マグネシウム・7水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムとが、約 10 対 1 ~ 約 2 対 1 の重量割合で存在し、かつ総固形分含量が約 10 ~ 60 重量% である第 1 項の顆粒化組成物。
3. 重量割合が約 4 対 1 であり、かつ総固形分含量が約 40 ~ 50 重量% である第 2 項の顆粒化組成物。
4. 迅速崩壊性の吸収性錠剤 (swallowable tablet) 用の成分の顆粒を製造するための、第 1 項の顆粒化組成物の利用。
5. 発泡性 (effervescent) 又は復元性 (reconstit

utable)の投薬形態用の成分の顆粒を製造す

るための、第1項の顆粒化組成物の利用。

6. a. 炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、アセトアミノフェン、重炭酸ナトリウム又はクエン酸から選ばれた成分を、約4対1重量割合の硫酸マグネシウム・7水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムとを固形分含量40～50重量%で含有してなる水溶性顆粒化組成物と、均一に混濁した混合物が形成されるまで混合し、

b. 該混濁混合物を約40～100℃の温度で乾燥し、

c. 該乾燥混合物を寸法合わせ(sizing)して、自由流動性乾燥顆粒を製造する

工程からなる、乾燥顆粒混合物の製造方法。

7. 重量割合で約4対1の硫酸マグネシウム水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムで被覆され、該被覆は総固形分の約5～10重量%を構成する、炭酸カルシウム顆粒を含有してなる炭酸カルシウムの有効量の配送(delivery)のた

めの迅速崩壊性錠剤。

8. 重量割合で約4対1の硫酸マグネシウム水和物とヘキサメタリン酸ナトリウムで被覆され、該被覆は総固形分の約5～10重量%を構成する、水酸化マグネシウム顆粒を含有してなる水酸化マグネシウムの顆粒。
9. 第8項の顆粒として配合された水酸化マグネシウムの有効量を少なくとも含有するビタミン錠剤。

特許出願人 マイルス・インコーポレーテッド

代理人 弁理士 小田島 平 吉



第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/165
31/19
33/06
33/08
33/10
33/42
47/02

Z

7330-4C
7330-4C
7431-4C
7431-4C
7431-4C
7431-4C
7624-4C

⑦発明者

ドナルド・エル・ピー
ターソン

アメリカ合衆国インディアナ州46514エルクハート・フル
トンストリート 1412